

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FARBREAKTIONEN
UND NACHWEISGRENZEN VON VERBINDUNGEN, DIE MIT
FERRICHLORIDLÖSUNG UND PHENISTIX-STÄBCHEN
REAGIEREN**

von
Manuel Polis
aus
Basrah/Irak

1973 # 408

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FARBREAKTIONEN
UND NACHWEISGRENZEN VON VERBINDUNGEN, DIE MIT
FERRICHLORIDLÖSUNG UND PHENISTIX-STÄBCHEN
REAGIEREN**



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Manuel Polis
aus
Basrah/Irak

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

von Professor Dr. Dr. E. Weinig



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 17. September 1973

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	4
A) <u>Allgemeines über den Ferri-Chlorid-Test</u>	4
B) <u>Allgemeines über Phenistix-Stäbchen</u>	12
II. PROBLEMSTELLUNG	15
III. ALLGEMEINES ÜBER DIE MIT FERRICHLORID REAGIERENDEN SUBSTANZEN, FORMELN, REAKTIONEN, AUSSCHIEDUNGEN IM URIN, THERAPEUTISCHE DOSEN UND TOXISCHE MENGEN	16
a) Salizylsäure und ihre Derivate	16
b) Phenothiazinderivate	18
c) Antipyrin	19
d) P-Aminosalizylsäure (PAS)	21
e) Isonikotinsäurehydrazid (INH)	25
f) Phenacetin	29
g) Resorzin	33
h) Phenol	34
i) Pyrogallol	36
j) Nitrophenol	38
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	41
V. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	58
VI. LITERATURVERZEICHNIS	63

I. EINLEITUNG

A) Allgemeines über den Ferrichlorid-Test

Schon 1909 schrieb GADAMER in seinem Lehrbuch der Chemischen Toxikologie über die Farb-Reaktionen mit Eisenchlorid und über die Aussagen, die man hiermit über An- oder Abwesenheit ganzer Gruppen von Stoffen machen kann.

Er stellte folgendes fest:

Rotfärbung bei:

Antipyrin, Tolypyrin, Cytisin,
Anagrin, Nitrosalizylsäure,
alipathischer Amidosäure,
Mekonsäure (säurebeständig)

Violettffärbung bei:

Apomorphin (unter Schwarzfärbung), Kairin (schnell braunschwarz), Nirvanin, Salizylsäure und Derivate, Resorzin, Phlorogluzin, Phloridizin, α -Naphtol (Flockenabscheidung)

Blaufärbung bei:

Morphin, Phenol und Kresolen, Naphtol (Flockenabscheidung), Hydrochinon (bald gelb), Gallensäure, Phenolsäure, Sozodolsäure

Grünfärbung bei:

Thallin (säurebeständig),
Oxychinolin, Landanin,
Adrenalin, Brenzkatechin,
Homobrenzkatechin, Gall-
acetophenon

Oxydation unter

Farbveränderung bei:

Adrenalin, Apomorphin,
Kairin, Orthoform, Hydro-
chinon, Pyrogallol.

Später schrieb FÖLLING (1939) in der Zeitschrift Physiologische Chemie unter der Überschrift "Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität", über die Reaktion von FERRICHLORID und benutzte sie als Test zur Prüfung auf Phenylbrenztraubensäure.

Andererseits stellte GADAMER (1909) fest, daß viele nicht damit identische Stoffe (SALIZYLSÄURE, GALLUSSÄURE, MORPHIN, OXYCHINOLINE, ANTIPYRIN, PYRAMIDON etc.) mit FERRICHLORID in wässriger Lösung intensive Färbungen geben.

Alkohol hebt die PHENYL-FERRICHLORID-FÄRBUNGEN gewöhnlich auf, ebenso freie Mineralsäure.

Auskunft über die Substanzen die mit Ferrichlorid reagieren und Farbreaktionen auslösen gibt die Tabelle 1.

Tabelle 1: Substanzen die mit FERRICHLORID reagieren und die Farbnuancen die dadurch entstehen (nach HYANEK 1968)

Substanz	Farbreaktion
1. Salizylinderivate	rotviolett bis stark violett
Salizylsäure	(beständig)
Azetylsalizylsäure	
Salizylamid	
Natriumsalizylat	
Salol, Salipyrin	
2. Phenothiazinderivate	orange bis violett
Chlorpromazin	(beständig)
Levopromazin	dunkelgrün, Verfärbung ist nicht extrahierbar in Äthylazetat; Reaktion mit 2,4-dinitrophenylhydrazin negativ,
Prochlorperazin	rot
Perphenazin, Thioridazin	orange bis grün
Promazin hydrochlor. u.a.	
3. Antipyrin, Amidopyrin	hellrot
4. Natriumgentisat	dunkelgrün bis violettbraun
Gentisinsäure	
5. p-Aminosalizylsäure	dunkelgrün bis violettbraun
p-Aminohippursäure	
6. Isonikotinsäurehydrazid	gelbgrün bis braunviolett
Isoniazid	

Substanz	Farbreaktion
7. P-Acetaminophenol (NAPAP)	braungrün bis blauviolett
8. Tee aus Folia uvae ursi	braungrün
9. Resorzin, Tanninsäure	violett bis dunkelbraun, Niederschlag
10. Phenol	amethystgrün bis blauviolett
11. Lysol	blaugrün
12. Katechol, Hydrochinon	gelbgrün bis blaugrün
13. Pyrogallol, Fluorogluzin	violett
14. Nitrophenolderivate	dunkelgrün
15. Dihydrophenolderivate	dunkelgrün
16. Trihydrophenolderivate	dunkelgrün
17. α -Ketobuttersäure	intensiv rot
18. Essigsäure	dunkelrotbraun
19. Milchsäure	zitronengelb (Uffelmann-Reaktion)
20. Natriumazetat	rotbraun

Prinzip und Wirkungsweise:

Bei der Reaktion des Eisenchlorids mit Phenolderivaten handelt es sich um die bekannte Reaktion mit Fe III, wobei sich eine stark gefärbte Verbindung wie z.B. $\text{Fe}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2)_3$ bildet. Für andere reagierende Verbindungen wie z.B. Phenothiazine, ist das Reaktionsprodukt noch ungeklärt.

Spezifität:

FÖLLING (1939) stellte fest, daß die Reaktion des Eisenchlorids nicht für Phenylbrenztraubensäure spezifisch ist, sondern sie fällt auch mit allen o- und p-Phenolderivaten sowie einer Reihe anderer Verbindungen (teils körpereigener, teils durch Medikamente), ohne Phenolstruktur positiv, unter Umständen mit einer anderen Farbnuance aus (siehe Tabelle 1).

Eine Reihe im Urin erscheinender körpereigener Verbindungen können nach HYANEK (1968) folgende Farbreaktion geben (Tabelle 2):

Tabelle 2: Die Farbreaktion von Ferrichlorid mit einigen
Urinmetaboliten

Substanz	Farbreaktion	Erkrankung	Nähere Angaben z. Identifizierung
1. Phenyl- brenztraubensäure	blaugrün, olivgrün bis graublau (Fälling- Reaktion)	Phenyl- ketonurie	Verfärbung in Äthylazetat extrahierbar; Probe mit 2,4- Dinitrophenyl- hydrazin ist positiv
2. p-OH-Phenyl- propionsäure	blaugrün (N)	bakt. De- gradation von Eiweiß- stoffen im Urin, vor allem von Tyrosin	Verfärbung dauert nur einige Sekunden
3. p-OH-Phenylbrenz- traubensäure	blaugrün (N)	bei mit Kuhmilch ernährten Früh- und Neugebore- nen u. bei Vitamin-C- mangel	Reaktion nach C-Vitamin nega- tiv; Reaktion mit Briggs-Re- agens positiv
4. o-OH-Phenylbrenz- traubensäure o-OH-Phenylmilch- säure o-OH-Phenylessig- säure	blaugrün (N) bis rotbraun blaugrün (N) bis grau- violett	Phenyl- ketonurie	Verfärbung nur vorübergehend

Substanz	Farbreaktion	Erkrankung	Nähere Angaben z. Identifizierung
5. p-OH-Phenylbrenztraubensäure p-OH-Phenylelessigsäure p-OH-Phenylmilchsäure	blaugrün (N) bei hohem Inhalt bis gelb	Tyrosinosis, Tyrosinurie; Leberinsuffizienz Leberzirrhose; Belastung mit Tyrosin od. Phenylalanin	Briggs-Reagens
6. Azetessigsäure	bordeauxrot bis mahagoni (Gerhardt-Probe)	diabet. Azidose	Verfärbung verschwindet beim Kochen
7. Imidazolessigsäure Imidazolmilchsäure Imidazolbrenztraubensäure Imidazolazetylglutamin	dunkelgrün (N), in Braun übergehend	Histidinämie	Chromatographie der Aminosäuren (Pauly-Reaktion)
8. α -Ketoisovaleriansäure α -Ketoisokapronsäure α -Keto- β -methylvaleriansäure Indolylderivate, Hydroxysäuren	dunkelgrün (N)	Ahornsirupkrankheit; Leuzinose	Chromatographie der Aminosäuren
9. Homogentisin-säure	dunkelgrün bis dunkelbraun	Alkaptonurie	Verfärbung verschwindet nach einigen Sekunden

Substanz	Farbreaktion	Erkrankung	Nähere Angaben z. Identifizierung
10. 3-OH-Antranilsäure Antranilsäure	braunschwarz	Tryptophan-Stoffwechselstörungen	
11. Formiminoglutamatsäure	graugrün (N)	Figlu-Hyperaminoazidurie	Chromatographie
12. Xanturensäure	dunkelgrün (N)	Hydroxykynureninurie; tropische Sprue; Vitamin B ₆ -Mangel; Hartnup-Krankheit	Chromatographie
13. Melanin	grau	Melanom	Melaninprobe
14. Vanillinsäure, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure	blaugrün bis grauviolett	diätet. Zufuhr; Phäochromozytom	Katecholaminbestimmung
15. Bilirubin, Gallenfarbstoffe	blaugrün (N) bis grün	Ikterus	Bilirubin wird vor der Reaktion an CaCO ₃ adsorbiert
16. Brenztraubensäure	goldgelb	metabol. Störungen; Nierentubulusdefekt	
17. 5-OH-Indolyl-essigsäure Indolylderivate	dunkelgrün, braungrün	Karzinoid	Chromatographie

B) Allgemeines über P h e n i s t i x - Stäbchen

(Firma Miles & Co, Frankfurt)

P h e n i s t i x - Stäbchen sind als Teststäbchen zum Nachweis und zur grobquantitativen Schnellbestimmung von Phenylbrenztraubensäure im Harn entwickelt worden. Es handelt sich um Streifen aus hartem Filterpapier, die an einem Ende mit einem Gemisch aus Ammonium Eisen-(III)-sulfat, Cyclohexylsulfaminsäure und Magnesiumsulfat imprägniert sind. Fe^{III} reagiert mit Phenylbrenztraubensäure, wobei ein graugrüner Farbstoff entsteht. Die Cyclohexylsulfaminsäure soll für diese Reaktion als Puffersubstanz den optimalen pH-Bereich einstellen, das Magnesiumsulfat eventuelle Störungen durch Harnphosphate ausschalten.

In der Tabelle 3 sind Substanzen die mit Phenistix-Stäbchen reagieren mit der Beständigkeit der Färbung aufgeführt.

Tabelle 3: Positive Phenistix-Reaktion harnfähiger
Substanzen (nach KUTTER 1969)

Positive Reaktion mit Phenistix	Auftretende Färbung	Beständigkeit der Färbung
Phenylbrenztrauben- säure (bei Phenyl- ketonurie)	grau-grün	schwindet lang- sam
p-Hydroxy-Phenylbrenz- traubensäure (bei Vita- min-C-Mangel des Säug- lings, Ahornsirupkrank- heit, Tyrosinose, Per- niziosa)	schwach-grün	2 - 3 Sekunden
Imidazolbrenztrauben- säure (b.angeborener Störung des Histidin- stoffwechsels)	blau-grün	schwindet lang- sam
o-Hydroxyphenylbrenz- traubensäure	grün	30 Minuten
2,5-Dihydroxyphenyl- brenztraubensäure	blaß-grün	5 Minuten
Xanthureninsäure	blaß-grün	24 Stunden
α -Ketoisokapronsäure	keine Färbung	--
α -Ketobuttersäure	blaß-braun	dunkelt nach
Vanillinsäure	blaß-braun	dunkelt nach
Indolessigsäure	blaß rosa nach 1 Std	
5-Hydroxyindolessig- säure	blaß rosa nach 1 Std	
Salizylate und PAS	stark violett- braun	beständig
Phenothiazine	violett	beständig
Homogentisinsäure	braun	beständig
Gentisinsäure	blau	beständig

Prinzip und Wirkungsweise

Es handelt sich um eine modifizierte Eisen(III)-Chlorid-Reaktion. Für Phenolderivate bildet sich eine stark gefärbte Verbindung wie z.B. $\text{Fe}(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2)_3$. Für die anderen reagierenden Verbindungen wie z.B. die Phenothiazine ist das Reaktionsprodukt noch ungeklärt.

Spezifität:

Die Reaktion erwies sich als nicht spezifisch für Brenztraubensäure. Neben Brenztraubensäure reagierten Xanthureninsäure (grünlich), α -Ketobuttersäure und Vanillinsäure (blaß-braun), Indolessigsäure und 5-Hydroxyindol-essigsäure (blaß-rosa nach 1 Std), Homogentisinsäure (braun) und Gentisinsäure (blau) sowie auch einige Medikamente bzw. Metaboliten, und zwar

Salizylate und p-Aminosalizylsäure (PAS) mit einer beständigen stark violett-braunen,

Phenothiazine mit einer beständigen violetten Färbung.

HYANECK (1968) prüfte den Ausfall des Ferrichloridtests (Fölling-Reaktion) in Lösung mit den eben genannten Medikamenten und fand bei mehreren einen positiven Ausfall, wie sie auch bei Verwendung von Phenistix-Stäbchen zu erwarten war.

II. PROBLEMSTELLUNG

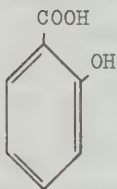
Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, für eine Anzahl von Medikamenten und Metaboliten, sowie anderen Substanzen die Farbreaktionen mit dem FERRICHLORID-REAGENS und den PHENISTIX-STÄBCHEN im Urin festzulegen bzw. zu überprüfen und die Nachweisgrenzen zu bestimmen.

Im einzelnen wurden untersucht:

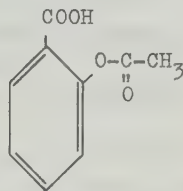
Salicylsäure
Acetylsalicylsäure
Salicylamid
Salipyrin
Chlorpromazin
Amidopyrin
P.A.S.
I.N.H.
Phenacetin
Resorzin
Phenol
Pyrogallol
o-Nitrophenol
p-Nitrophenol
N.A.P.A.P.

III. ALLGEMEINES ÜBER DIE MIT EISENCHLORID REAGIERENDEN
SUBSTANZEN, FORMELN, REAKTIONEN, AUSSCHIEDUNG IM
URIN, THERAPEUTISCHE DOSEN UND TOXISCHE MENGEN

a) Salizylsäure und ihre Derivate



Ortho-oxybenzoessäure
(Salizylsäure)



Azetylsalizylsäure

Salizylsäure und Azetylsalizylsäure haben antirheumatische, antipyretische und analgetische Wirkungen. Salizylsäuregaben per os reizen die Magenschleimhaut, es können punktförmige Blutungen auftreten. Wegen der schlechten oralen Verträglichkeit von Salizylsäure wird der Azetylsalizylsäure der Vorzug gegeben.

Die Salizylsäure ruft außerdem auch in der neutralen Form als Natriumsalz eine Reizung des Atemzentrums hervor.

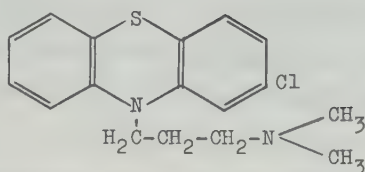
Bei einer Vergiftung mit Salizyl- oder Azetylsalizylsäure ist die Störung im Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes zu finden. Aufgrund einer starken, zentral ausgelösten Hyperpnoe sinken die CO_2 -Spannung und die Bikarbonatkonzentration, der Harn wird alkalisch, im Blut ist der pH-Wert unverändert oder leicht zur alkalotischen Seite verschoben (KUSCHINSKY und Mitarb. 1972).

Als therapeutische Dosis kann maximal bis 2 g per os gegeben werden. Die toxische Menge, die zum Tode führt, wird mit 35 g per os (Mittelwert) angegeben (SAVEGE und Mitarb. 1969).

Symptome der Vergiftung (MOESCHLIN 1964): Es kommt zu Atemnot und tiefer Atmung vom "azidotischem Typus" wie beim Coma diabeticum, ferner zu starkem Schwitzen, evtl. auch zu anhaltendem Erbrechen, Unruhe, Reizbarkeit und Verwirrtheit, die bald einer Somnolenz weichen. Das Gesicht ist gerötet und zeigt gelegentlich ein periokuläres Ödem (LEVESON 1949). Es kann zu schwerer Exsikkose kommen, schließlich zu Hyperthermie mit Kollaps und Koma. Typisch sind schwere Hypokaliämien mit den charakteristischen EKG-Veränderungen.

b) Phenothiazinderivate

Chlorpromazin:

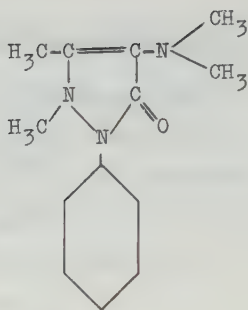


10-(3'-Dimethylamino-n-propyl)-
3-Chlor-phenothiazin

Chlorpromazin gehört zu der Gruppe der Neuroleptika und Neuroplegika. Außerdem hemmt die Substanz die Funktionen des tektoretikulären Systems, des Thalamus, der Area postrema und auch in gewissem Ausmaß des Brechzentrums. Chlorpromazin hat ferner eine leichte anticholinerge, adrenolytische und Antihistamin-Wirkung. Es verstärkt die Wirkung zahlreicher zentral dämpfender Substanzen, z.B. der Opiate, Barbiturate und Narkosemittel. Lokal wirkt Chlorpromazin zwar anästhetisch, aber gewebsreizend. Es sollte deshalb möglichst verdünnt und nicht subkutan injiziert werden. Zeichen von Parkinsonismus treten nach größeren Dosen und längerer Zufuhr häufig auf. Es wurden auch Agranulozytosen, Ödeme, Krämpfe, Lichtempfindlichkeit, Hyperpigmentierung, Gynäkomastie bei Männern, Menstruationsstörungen und Lactation bei Frauen beobachtet. Die therapeutische Dosis liegt bei 25 - 50 mg (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1972). Die Letaldosis beginnt bei 9 g (WIRTH und Mitarb. 1971).

c) Antipyrin (Amidopyrin):

Dieses Pharmakon hat gute analgetische, antipyretische und antirheumatische Wirkungen. Amidopyrin ist bei neutralem pH-Wert schlecht wasserlöslich.



Amidopyrin

1-Phenyl-2,3-dimethyl-
amino-5-Pyrazolon

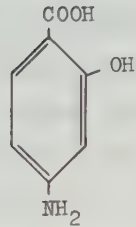
Durch die Einführung eines Methansulfoestes in die Aminogruppe in 4-Stellung entstehen besser lösliche Produkte. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird Amidopyrin gut resorbiert, das Maximum der Wirkung ist nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Plasmakonzentration fällt um ca. 20 % pro Stunde ab. Amidopyrin wird von der Leber abgebaut; ein erster Abbauschritt ist die Demethylierung am Stickstoff, das dadurch entstandene Pyrazolon ist noch wie Amidopyrin und Phenazon therapeutisch wirksam. Diese Substanz wird in N-acetylierter Form ausgeschieden und ist mit 35 % das Hauptausscheidungsprodukt nach Amidopyrinzufuhr (KUSCHINSKY und Mitarb. 1970). Unter therapeutischen Gaben von Phenylldimethylpyrazolon stellen sich bei besonderer Disposition infolge Idiosynkrasie mitunter besonders beim Kind Exantheme oder allgemeine Vergif-

tungserscheinungen ein. So beobachtete COMBY (zitiert von GADAMER 1909) unter 100 Fällen bei Kindern zweimal nach Antipyringaben Hautausschläge. Ein 8 Monate alter Säugling, dem vom Vater eigenmächtig 0,5 g Antipyrin verabfolgt wurde, war eine halbe Stunde später kollabiert, und erst nach starkem, schwarzem Kaffee trat Wiederherstellung ein. Ein fieberndes Kind, welches 2-stündlich 0,25 g Antipyrin erhielt, starb unter Zyanose im tiefen Kollaps. Ein Knabe wies nach Gabe von 0,3 g Antipyrin bedrohliche Allgemeinerscheinungen mit Magenkolik und urtikariellen Hauterscheinungen auf. In Milch stillender Frauen wurde Antipyrin bei therapeutischen Dosen nachgewiesen (MARFORI, zitiert von GADAMER 1909). Antipyrin bewirkt Schwellung der Milchdrüsen bei gleichzeitig starker Verringerung der Milchmenge (BRUGSCH-KLIMMER 1966).

Die therapeutische Dosis liegt bei 300 - 500 mg (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1972). Die Letaldosis fängt bei 10 g an (MOESCHLIN 1972).

e) p-Aminosalizylsäure (P.A.S.):

P.A.S. ist ein Tuberkolastikum, hat bakteriostatische Wirkung, wird nach oraler Zufuhr schnell resorbiert. Die Blutkonzentration erreicht nach 1 bis 2 Stunden das Maximum, fällt aber dann



p-Aminosalizylsäure

infolge der schnellen Ausscheidung durch die Niere laufend ab. Deshalb müssen große Mengen der Substanz zugeführt und die Einzeldosen in Abständen von 4 bis 6 Stunden verabreicht werden. Die Tagesdosen sind gewöhnlich 10 bis 15 g.

Bei in vitro-Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß die Sauerstoffaufnahme von Tuberkelbakterien durch Zugabe von Benzoesäure und Salizylsäure gesteigert werden kann. Die Vermutung, daß es sich dabei um Wuchsstoffwirkungen handeln könnte, führte zur Suche nach chemisch verwandten Substanzen, die durch Verdrängung des Wuchsstoffes vom Wirkungsort tuberkulostatisch wirken könnten. Die P.A.S. hat diese Hoffnungen voll erfüllt. Sie hemmt das Wachstum von Tuberkelbakterien in Konzentrationen von 1 mg/l. Diese Hemmung läßt sich wiederum durch Zugabe des Bakterien-

wuchsstoffes p-Aminobenzoessäure aufheben. Es handelt sich hier um eine Konkurrenz der beiden sich gegenseitig verdrängenden Substanzen am Wirkungsort (KUSCHINSKY und Mitarb. 1970). Letaldosis: ab 40 g (MOESCHLIN 1972).

Chemisch-physikalische Eigenschaften

Wasserlöslichkeit:

gering, 1 - 2 mg/ml, pH der 1-%igen P.A.S.-Lösung: 3,0 - 3,7.

Stabilität:

In Lösung unter Lichteinfluß und in Abhängigkeit von pH-Werten Zersetzung. Bildung des toxischen m-Aminophenol (durch Decarboxylierung) sowie Braunfärbung (Oxydation). Reduktionsmittel verhindern zwar die Verfärbung, begünstigen jedoch m-Aminophenol-Bildung.

Um- und Abbauverhältnisse im menschlichen Organismus

Abbau etwa 75 - 85 % nach oraler Gabe. Im Magen werden 1 - 20 % der gegebenen Menge zu m-Aminophenol und CO_2 abgebaut. Im Serum und Urin ist der Umbau abhängig von Dosierungshöhe und Applikationsart (oral oder Infusion): hoher Abbau bei niedriger Dosierung und oraler Gabe, geringer Abbau bei hoher Dosierung und bei Infusion.

Therapeutisch noch wirksame Serumwerte:

100 (20-30-100) $\mu\text{g/ml}$, erst bei Konzentration von 100/
ml und darüber kann eine sichere therapeutische Wirkung
erwartet werden. Die Letaldosis fängt bei 40 g an
(MOESCHLIN 1972).

Resorptionsgeschwindigkeit:

Serum-Maximalwerte in Stunden nach oraler Gabe: 2 Stunden

Typische Nebenwirkungen:

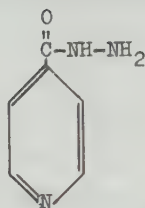
1. Gastrointestinaltrakt: oft Appetitlosigkeit, Nausea, Diarrhöen, Meteorismus, Spasmen

2. Allergische Reaktionen: In 3-8 % der Patienten mit Eosinophilie, Fieber, Exanthem mit Beteiligung der Schleimhäute, Schädigung der Leber, Niere und selten des ZNS, Leukopenie
3. Hämaturie; Albuminurie, Zylinderurie, Leukozyturie
4. Hepatotoxizität
5. Hypokaliämie bei Infusionen mit Na-PAS
6. Hemmung der Schilddrüsenfunktion
7. Weitere Nebenwirkungen: Hämopathien (selten Leukopenie), Methämoglobinämie, Hypoprothrombinämie, hämorrhagische Diathese, hypoglykämischer Effekt

(WALTER / HEILMEYER 1969)

e) Isonikotinsäurehydrazid (INH):

INH ist das Tuberkulostatikum mit den vielseitigsten Verwendungsmöglichkeiten. Es hat bakterio-statische sowie mit 4-fachen Konzentrationen bakterizide Wirkung. Der Wirkungsmechanismus des Isoniazid ist unbekannt.



Isonikotin-
säurehydrazid

Chemisch-physikalische Eigenschaften:

Wasserlöslich-	bei 22° C = 130 mg/ml
lichkeit	bei 37° C = 250 mg/ml

pH der 1-%igen Lösung: 5,5 - 6,5

<u>Stabilität:</u>	bei 120° C über 15 min Inaktivierung
	bei pH 4,8 = 10-%ige Inaktivierung
	bei pH 6,5 = 80-%ige Inaktivierung
	bei pH 8,8 = 90-%ige Inaktivierung

Keine Inaktivierung bei Zusatz von Aminosäuren (Glycin, Lysin, Asparagin) sowie Citrat. In flüssigen Nährmedien bei 37° C in 4 Wochen Inaktivierung um 85 - 95 % ; volle Stabilität jedoch in Aqua dest. Abbau in phosphatpufferreichen Nährmedien. INH soll in

Serumproben bei -20°C stabil sein.

Stoffwechsel:

Isoniazid wird u.a. zu Azetyl-INH, Isonikotinsäure, Isonikotinursäure sowie Hydrazin- und Hydrazon-Derivaten metabolisiert, die außer den Hydrazonen alle unwirksam sind.

Therapeutisch noch wirksame Serumwerte:

0,2 $\mu\text{g/ml}$. Resorptionsgeschwindigkeit liegt bei 1 - 2 Stunden. Isoniazid wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert (WALTER/HEILMEYER 1969).

Isoniazid wird vom Magen-Darm-Kanal gut und schnell resorbiert. Die Substanz verteilt sich gleichmäßig im gesamten Körper. Sie passiert die Plazenta und dringt in alle Körperflüssigkeiten einschließlich des Liquor cerebrospinalis ein. Während im Harn ca. 10 % unverändert ausgeschieden werden, erscheint der größte Teil in bakteriostatisch unwirksamer Form als Acetylierungsprodukt im Harn (KUSCHINSKY und Mitarb. 1970).

Typische Nebenwirkungen:

1. Zentrales und peripheres Nervensystem (10 %):

Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Euphorie u.a.
psychische Störungen, Akroparästhesien, Hyperreflexe,
periphere Neuritiden, Schlafstörungen u.a.

2. Magen-Darm-Störungen (5 %):

Obstipation, Diarrhöen

3. Allergische Reaktionen (2 - 3 %):

Exantheme, Fieber, Gelenkschmerzen u.a.

4. Hämatopoetisches System:

Leukopenien, selten Agranulozytose

5. Weitere Nebenerscheinungen:

Akne- und Pellagraähnliche Erscheinungen, vermehrte
Blutungsbereitschaft, Mikrohämaturien, endokrine
Störungen, Alkoholintoleranz

(WALTER / HEILMEYER 1969)

Akute Vergiftung:

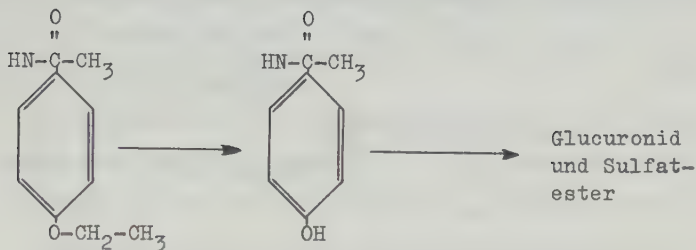
Letaldosis ohne Therapie für den Erwachsenen ca. 200 mg/Kg, bei Kindern oder Epileptikern evtl. schon weniger. Akzidentell bei Kleinkindern oder suizidal bei Erwachsenen bewirkt das INH schwere Klonische Krämpfe, eine ausgesprochene metabolische Azidose mit Koma und eventuell terminaler Atemlähmung. Dabei kann es auch zu Nephrosen, seltener zu Leberschädigungen kommen. Bei raschen Eingriffen ist die Prognose im allgemeinen gut (MOESCHLIN 1972).

f) Phenacetin, Paracetamol (NAPAP):

Phenacetin und Paracetamol sind sehr gute Analgetika und Antipyretika. Die antirheumatischen Wirkungen sind weniger stark ausgeprägt. Phenacetin wird schnell und vollständig resorbiert und im Organismus in Paracetamol überführt. Nur ein kleiner Teil des aufgenommenen Phenacetin wird in p-Phenitidin verwandelt, das als Anilinderivat ein Methämoglobinbildner ist. Bei normaler Dosierung spielt diese Reaktion bei Erwachsenen keine Rolle; Methämoglobin wird jedoch bei Kleinkindern sehr viel leichter gebildet. Aus diesem Grunde sollte Phenacetin bei Säuglingen und Kleinkindern durch Paracetamol ersetzt werden, da die Methämoglobinbildung nach Gabe dieser Substanz vernachlässigt werden kann (KUSCHINSKY und Mitarb. 1970).

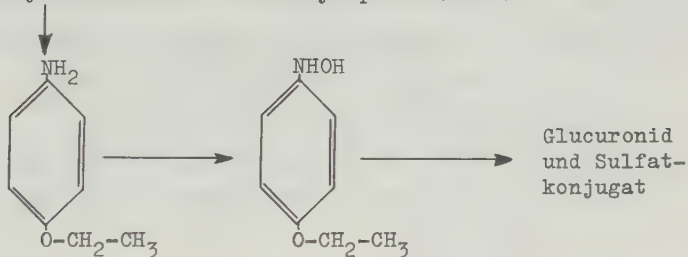
Phenacetin wird heute vermischt mit anderen Antineuralgika noch in vielen Kombinationspräparaten gebraucht.

Stoffwechsel:



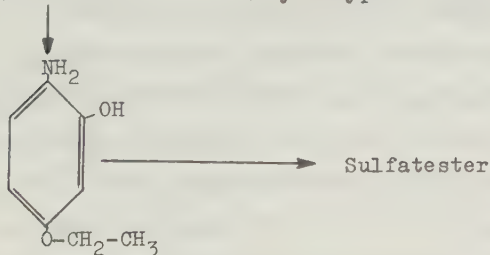
Phenacetin
p-Äthoxyl-acetanilid

Paracetamol (NAPAP)
N-Acetyl-p-Aminphenol



P-Phenetidin

N-Hydroxyphenetidin



2-Hydroxyphenetidin

Toxische Folgeerscheinungen:

Diese betreffen vor allem die folgenden drei Systeme:

1. Blut

Phenacetin ist ein Anilinabkömmling und führt als solcher zur Bildung von Verdoglobin-S, einer nicht mehr reversiblen Oxydationsstufe des Hämoglobins, und auch zum Auftreten von Hämoglobin (= Methämoglobin), (SCHAUB und Mitarb. 1959). Die Empfindlichkeit ist individuell sehr verschieden. So wurden Patienten beobachtet, die schon nach 3 - 4 Tabletten täglich die "schmutzig-graue Zyanose" aufwiesen, während bei anderen Patienten diese Veränderungen erst bei 8 - 10 Tabletten oder mehr in Erscheinung traten. Gleichzeitig mit dem Auftreten pathologischer Blutpigmente kommt es in den Erythrozyten zur Bildung der typischen Heinz'schen Innenkörperchen.

Durch den vermehrten Abbau dieser geschädigten roten Blutkörperchen im Sinne einer toxischen hämolytischen Anämie findet man auch regelmäßig erhöhte Retikulozytenwerte von 30 - 70 bis evtl. 100 % als Zeichen der kompensatorisch einspringenden vermehrten Erythropoese. Neben erhöhten Retikulozytenwerten kommt es auch zu einer leichten bis schweren Anämie von 5,5 - 10 g Hb (35-65 %) und einem evtl. leicht erhöhten Bilirubin und Serumeisen.

2. Nervensystem:

Übersicht der wichtigsten Störungen des Nervensystems:
Nervosität, Affektlabilität, Tremor; Abnahme der Merkfähigkeit; Schlaflosigkeit,

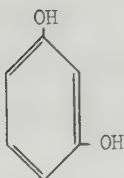


evtl. epileptische Anfälle in der Entwöhnungsphase.

3. Interstitielle Phenacetinnephritis:

SPÜHLER und ZOLLINGER (1953) haben erstmals auf den eventuellen Zusammenhang zwischen chronischem Phenacetinabusus und dem Auftreten einer interstitiellen Nephritis hingewiesen. ZOLLINGER hat in zahlreichen Arbeiten das histologische Bild dieser Nierenschädigung näher untersucht und beschrieben. Heute besteht aufgrund der Beobachtungen einschlägiger Fälle, bei denen der Phenacetinabusus dem Auftreten der Nierensymptome und auch den Kopfschmerzen vorausging, kaum mehr ein Zweifel, daß die langdauernde Einnahme größerer Mengen von Phenacetin bei gewissen Individuen nach 6 - 8 - 10 - 20 Jahren zu einer evtl. tödlichen Nierenschädigung im Sinne einer interstitiellen Nephritis mit tubulärer Schädigung führen kann (MOESCHLIN 1964).

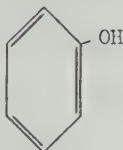
g) Resorzin:



Resorzin, dessen Derivat Hexylresorzin und Pyrogallol haben zwar desinfizierende Eigenschaften, werden aber nicht als Desinfizienten angewandt, da ihre Wirksamkeit zu gering ist (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1972).

Das Resorzin findet in ausgedehntem Maße bei der Darstellung künstlicher Farbstoffe Verwendung. In der Medizin wird es hauptsächlich als äußerliches Mittel bei Hautkrankheiten, Haarausfall und als leichtes Ätzmittel benutzt; innerlich gegen Magen- und Darmkatarrh, früher auch als Antipyretikum. Es ist unter den Phenolen am wenigsten giftig. Bei Selbstvergiftung mit 10 g Resorzin traten profuser Schweißausbruch, keuchende und seufzende Atmung, Konvulsionen, heftiger Starrkrampf mit Opisthotonus ein. Das Bewußtsein kehrte erst nach fünf Stunden wieder, dann folgte die Genesung. Bei Magenspülungen mit 2 %iger Resorzinlösung traten Kollapszustände auf. Im Harn findet sich nach Resorzingenuß Resorzinschwefelsäure, nach großen Gaben auch freies Resorzin (GADAMER 1909).

h) Phenol (Carbolsäure)



Phenol ist ein relativ schlechtes Desinfiziens. Um Bakterien abzutöten sind Konzentrationen im Bereich von 0,2 bis 1 % notwendig. Dabei denaturiert es die Bakterieneiweiße ohne Koagulation (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1972).

Die Phenole finden eine ausgedehnte Anwendung in der Industrie (Kunstharz, Nylon, Farbstoffe und Imprägnierungsmittel). Vergiftungen kommen durch Blasen- und Uterusspülungen (früher) und Schädigungen durch perkutane Resorption bei Karbolumschlägen vor. Beim Militär kommen Vergiftungen beim Abfüllen (Hautkontakt) der Napalm-Bomben vor (MOESCHLIN 1964).

Giftwirkung und letale Dosis:

Die Phenole sind Protoplasmagifte. Von der Carbolsäure sind im allgemeinen für den Erwachsenen 10-30 g, vom Lysol 50-100 g tödlich. Die Entgiftung des resorbierten Lysols erfolgt in der Leber durch Kopplung an Schwefelsäure und Glukuronsäure und nachheriger Aus-

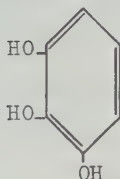
scheidung durch die Niere. Dadurch nimmt der Urin solcher Patienten eine dunkle, braungüne Farbe an.

Auf der Haut führen die Phenole zu Anästhesie, was die Gefahr der Vergiftung durch Resorption begünstigt, weil selbst schwere Schorfbildungen keine Schmerzen auslösen. Dringt das Phenol tiefer in das Gewebe ein, so kommt es durch Gefäßschädigungen zum Auftreten der typischen Phenolgangrän; diese kann an Fingern und Zehen schon durch 2 - 3 %ige Lösung auftreten.

Längeres Einatmen von Phenoldämpfen kann zu zerebralen Erscheinungen in Form von Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Ohrensausen, Schlaflosigkeit evtl. auch zu Nierenreizung, Albuminurie und Hämaturie führen. Trinken von Karbolsäure führt zu schweren Verschorfungen von typischer weißlicher Farbe im Mund, Ösophagus und Magen. Beim Lysol ist die Reizwirkung noch stärker. Bei Einnehmen der letalen Dosis kann der Tod schon nach 10-60 Minuten nach Auftreten eines schweren Kollapszustandes mit Ansteigen der Pulsfrequenz auf 120-160 und evtl. Krämpfe unter dem Zeichen einer Atem- oder Herzlähmung eintreten (MOESCHLIN 1964).

Die Letaldosis beginnt bei 10 g (LUDEWIG und LOHS 1971).

i) Pyrogallol (Trioxybenzol)



Das Pyrogallol findet hauptsächlich seiner reduzierenden Eigenschaften wegen als Entwickler in der Photographie, medizinisch gegen Hautkrankheiten und endlich mit ammoniakalischer Silberlösung zusammen als Haarfärbemittel in der Kosmetik ziemlich häufig Verwendung.

Obwohl es arzneilichen Zwecken nur in Form von 5 - 10 %igen Salben dient, hat es doch mehrfach bei unvorsichtigem Gebrauch schwere Vergiftungen und sogar den Tod hervorgerufen.

Pyrogallol hat lokal reizende Wirkung und ist ein heftiges Blutgift, indem es die roten Blutkörperchen stark vermindert und Methämoglobin bildet.

Nach äußerer Anwendung traten Kopfschmerzen, Frostschauer, Erbrechen, Durchfall, Cyanose, Ikterus und Somnolenz ein. Der Harn war dunkelbraun und enthielt Methämoglobin, sowie Oxyhämoglobin.

Der Tod erfolgt durch Erstickung, Kollaps oder auf mechanischem Wege durch Gerinnselbildung infolge des Zerfalls der Blutkörperchen.

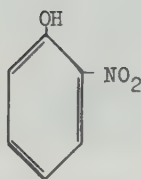
Im dunkelbraun gefärbten Harn finden sich Blutfarbstoff, Methämoglobin, oft Gallenfarbstoffe und bisweilen Glukose. Das Pyrogallol tritt im Harn z.T. frei, z.T. mit Schwefelsäure gepaart, endlich in Form oxydativer Umwandlungsprodukte auf (GADAMER 1909).

Die Letaldosis beginnt bei 10 g (WIRTH und Mitarb. 1971).

j) o- und p-Nitrophenol:



p-Nitro-



o-Nitro-

phenol

Zwischenprodukte für Farbstoffe, Photochemikalien und Insektizide, Reagentien und Indikatoren, Schimmelverhütungsmittel für Leder (LUDEWIG 1971).

Nitrophenole haben ähnliche Wirkungen wie das Nitrobenzol (MOESCHLIN 1972).

Wie bei Nitrobenzol werden die Nitrophenole sehr leicht durch die Haut resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt durch die Lunge und die Nieren, wobei der Stoff zum Teil unverändert ausgeschieden wird, zum größten Teil aber in Form von Konjugaten.

Giftigkeit:

Bei oraler Aufnahme können schon einige mg der Substanz tödlich wirken. Die Hauptgiftwirkung hat das

Nitrophenol auf den Blutfarbstoff, daneben in großen Dosen auch auf das zentrale Nervensystem im Sinne einer Lähmung.

Akute Vergiftung:

Bei der oralen Aufnahme von Nitrophenolen kann die Giftwirkung infolge der Wasserschwierlöslichkeit der Stoffe evtl. verzögert nach 1 - 3 Stunden auftreten. Hierbei kommt es gewöhnlich zuerst zu starkem Erbrechen mit schmerzhaften Magenkoliken. Daneben treten Kopfschmerzen, Benommenheit und evtl. Bewußtlosigkeit auf. Manchmal sind die Patienten sehr unruhig, leiden unter einer schweren Dyspnoe und bieten mit der intensiv blau-grauen Zyanose und dem kleinen frequenten Puls ein sehr bedrohliches Bild. In schweren Fällen entwickelt sich durch lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem ein tiefes Koma, die Pupillen erweitern sich und reagieren nicht mehr auf Licht, die Sehnenreflexe verschwinden und es kommt zu epileptiformen Krämpfen (MOESCHLIN 1972).

Chronische Vergiftungen:

Chronische Vergiftungen mit Nitrophenolen sind selten. Sie können neben einer Anämie und hämolytischem Ikterus zu Leberschädigungen und zu nervösen Störungen führen. Gelegentlich treten auch ekzematöse Veränderungen auf (MOESCHLIN 1972).

P-Nitrophenol ist am toxischsten (LUDEWIG und LOHS 1971).

Die letale Dosis beträgt 5 - 15 mg/kg (WIRTH 1971).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) 10 %ige wässrige Eisen(III)-Chloridlösung



Die Lösung muß in dunklen, gut verschließbaren Gefäßen aus Polyäthylen im Kühlschrank aufbewahrt werden. (Aus Glas herausgelöstes Alkali führt zu Ausfällung von Eisenoxid (Trübung oder Fällung)), wodurch die Wirksamkeit des Reagenzes nachläßt, und falsch-negative Ergebnisse resultieren können.

Arbeitsweise:

1 ml frischer Urin werden mit 5 Tropfen der 10-%igen Eisenchloridlösung versetzt. Im positiven Fall entsteht innerhalb von 30 Sekunden eine Färbung, die nach Tabelle 5 beurteilt wird.

B) Phenistix-Stäbchen

Das reaktive (gelblich-gefärbte) Ende des Teststreifens wird kurz in die zu untersuchende Lösung (z.B. Harn, Magenspülflüssigkeit) getaucht. Der Farbton wird nach 30 Sekunden beurteilt.

Hersteller: Miles und Co., Frankfurt.

ERGEBNISSE

1. Salizylsäure:

10 mg Salizylsäure wurden in 10 ml Urin aufgelöst. Die Salizylsäure ist im Urin gut löslich und es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Urinuntersuchungslösung

Salizylsäure- haltiger Urin	Leer- urin	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
ml	ml		10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	--	--
0,05	1,0	(+) hellrotbraun	(+) hell rotviolett
0,1	0,9	(++) rotbraun	(++) rotviolett
0,3	0,7	(+++) rotbraun	(+++) stark rotviolett
0,5	0,5		

Danach sind noch 5 mg/100 ml an Salizylsäure sowohl mit Phenistix als auch mit Ferrichlorid nachweisbar.

2. Acetylsalizylsäure:

Eine Tablette Aspirin^R (Aspirin enthält Acetylsalizylsäure) wurde in destilliertem Wasser aufgelöst (gute Wasserlöslichkeit). Um Acetylsalizylsäure von den anderen Bestandteilen, die in Aspirin enthalten sind zu trennen, wurden dazu etwas Weinsäure und etwa 10 ml Äther gegeben. Nach anschließendem Schütteln in einem Kolben unter Druckablass entstehen 2 voneinander getrennte Flüssigkeiten (Grenze deutlich sichtbar). Der Äther, der sich im oberen Teil des Kolbens befindet, wurde abgetrennt und Natriumsulfat zugefügt. Nach Schütteln und Filtration verdampfte in ca 30 Min. die Flüssigkeit im Wasserbad. 100 mg des pulverisierten Rückstandes (Acetylsalizylsäure) wurden in 100 ml Urin aufgelöst. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, wobei nicht 5 Tropfen, sondern 15 des FeCl_3 -Reagenzes gebraucht wurden:

Untersuchungslösung

Acetylsali- zylhalt.Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	--	--
0,05	1,0	--	--
0,1	0,9	--	--
0,3	0,7	(+)	(+) hell graugrün
0,5	0,5	(+) hell violett	(++) graugrün

Danach sind noch 30 mg/100 ml an Acetylsalizylsäure,
sowohl mit Phenistix als auch mit Ferrichlorid nach-
weisbar.

3. Salizylamid:

100 mg Salizylamid wurden zu 100 ml Urin gegeben und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung			
Salizylamid- haltiger Urin	Leer- urin	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
ml	ml		10 %ig
0,005	1,0	(+) hell grünbraun	--
0,01	1,0	(+) grünbraun	--
0,03	1,0	(+) grünbraun	--
0,05	1,0	(+) grünbraun	(+) schwach rot
0,1	0,9	(+) hell rotwein	(+) schwach kirsch- rot
0,3	1,7	(++) rotwein	(++) kirschrot
0,5	0,5	(+++) stark rot- wein	(+++) stark kirsch- rot

Danach sind noch 0,5 mg/100 ml an Salizylamid mit Phenistix-Stäbchen und 5 mg/100 ml an Salizylamid mit Ferrichlorid nachweisbar.

4. Salpyrin:

Es wurden 100 mg Salpyrin zu 100 ml Urin zugesetzt und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung				
Salpyrinhal- tiger Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix		Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	--		--
0,01	1,0	--		--
0,03	1,0	(+)	rotviolett	--
0,05	1,0	(++)	rotviolett	(±) schwach rot- violett
0,1	0,9	(+++)	rotviolett	(+) rotviolett
0,3	0,7	(+++)	rotviolett	(++) mittelstarkes rotviolett
0,5	0,5	(++++)	stark rot- violett	(+++) starkes rotviolett

Danach sind noch 3 mg/100 ml an Salpyrin mit Phenistix-Stäbchen und 5 mg/100 ml Salpyrin mit Ferrichlorid nachweisbar.

5. Phenothiazine (Chlorpromazin):

Eine Tablette Megaphen^R (enthält Chlorpromazin) wurde zermahlen, in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und Sodalösung zugesetzt. Im Kolben wird die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Der unteren klaren Lösung wurde durch Zugabe von Natriumsulfat das Wasser entzogen und das Chloroform auf dem Wasserbad eingedampft. 100 mg des Rückstandes (Chlorpromazin) wurden in 100 ml Urin gelöst. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

Chlorpromazin- haltiger Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	(+) graugrün	--
0,05	1,0	(+) graugrün	--
0,1	0,9	(++) graugrün	--
0,3	0,7	(++) graugrün	(+) schwach rosa- violett
0,5	0,5	(++++) starkes graugrün	(++) rosaviolett

Danach sind noch 3 mg/100 ml an Chlorpromazin mit Phenistix und 30 mg/100 ml an Chlorpromazin mit Ferrichlorid nachweisbar.

6. Antipyrin (Amidopyrin):

Es wurden 100 mg Amidopyrin zu 100 ml Urin zugefügt (sehr gute Löslichkeit) und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

Amidopyrin- haltig. Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit FeCl_3 6 H_2O 10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	--	--
0,05	1,0	(+) schwach violett	--
0,1	0,9	(++) violett	(±) schwach vio- lett
0,3	0,7	(+++) mittelstarkes violett	(+) violett
0,5	0,5	(++++) stark violett	(+++) mittelstarkes violett

Danach sind noch 5 mg/100 ml an Amidopyrin mit Phenistix und 10 mg/100 ml mit Ferrichlorid nachweisbar.

7. Para-Aminosalizylsäure (PAS):

100 mg PAS wurden 100 ml Urin zugefügt und etwas erwärmt bis PAS sich aufgelöst hatte. Nach Abkühlung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung					
PAS-haltiger Urin	Leer- urin		Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	
ml	ml			10 %ig	
0,005	1,0		--	--	
0,01	1,0		--	--	
0,03	1,0	(+)	schwach violett	--	
0,05	1,0	(++)	violett	--	
0,1	0,9	(+++)	mittelstarkes violett	(+)	hellviolett
0,3	0,7	(+++)	stark violett	(++)	violett
0,5	0,5	(++++)	stark violett	(+++)	stark violett

Danach sind noch 3 mg/100 ml an PAS mit Phenistix und 10 mg/100 ml an PAS mit Ferrichlorid nachweisbar.

8. Isonicotinsäurehydrazid (INH):

Es wurden 100 mg INH 100 ml Urin zugefügt (gute Löslichkeit des INH im Urin). Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

Untersuchungslösung

INH-haltiger Urin	Leer-urin		Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
ml	ml			10 %ig
0,005	1,0	(+)	hell grünbraun	(+) hell grüngelb
0,01	1,0	(+)	hell grünbraun	(+) hell grüngelb
0,03	1,0	(+)	hell grünbraun	(+) hell grüngelb
0,05	1,0	(+)	hell grünbraun	(+) hell grüngelb
0,1	0,9	(++)	grünbraun	(+) hell grüngelb
0,3	0,7	(+++)	mittelstarkes grünbraun	(++) grüngelb
0,5	0,5	(+++)	starkes grünbraun	(++) starkes grüngelb

Danach sind noch 0,5 mg/100 ml an INH sowohl mit Phenistix als auch mit Ferrichlorid nachweisbar.

9. Phenacetin:

Es wurden 100 mg Phenacetin zu 100 ml Urin gegeben
(Löslichkeit gut) und folgende Untersuchungen durch-
geführt:

Untersuchungslösung			
Phenacetinhal- tiger Urin	Leer- urin	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit FeCl_3 6 H_2O
ml	ml		10 %ig
0,005	1,0	negativ	negativ
0,01	1,0	-	-
0,03	1,0	-	-
0,05	1,0	-	-
0,1	0,9	-	-
0,3	0,7	-	-
0,5	0,5	-	-

Da Phenacetin mit dieser Konzentration sowohl mit
Phenistix als auch mit Ferrichloridlösung keine
Farbreaktionen gezeigt hatte, wurde eine 50 mg %ige
Phenacetin-Konzentration angesetzt; aber auch diese
zeigte sowohl mit Phenistix als auch mit Ferrichlo-
ridlösung keine Farbreaktionen.

10. Resorzin:

Es wurden 100 mg Resorzin zu 100 ml Urin zugefügt
(gute Löslichkeit) und folgende Untersuchungen
durchgeführt:

Untersuchungslösung

Resorzinhal- tiger Urin	Leer- urin	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
ml	ml		
0,005	1,0	negativ	-
0,01	1,0	-	-
0,03	1,0	-	-
0,05	1,0	-	-
0,1	0,9	-	-
0,3	0,7	-	hellviolett
0,5	0,5	-	hellviolett

Resorzin zeigte mit Phenistix bis 50 mg% keine Farb-
reaktion, während 30 mg% Resorzin durch Ferrichlorid-
Lösung nachgewiesen werden konnte.

11. Phenol:

100 mg Phenol wurden zu 100 ml Urin zugesetzt und es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung			
Phenolhal- tiger Urin	Leer- urin	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
ml	ml		10 %ig
0,005	1,0	-	-
0,01	1,0	-	-
0,03	1,0	-	-
0,05	1,0	-	-
0,1	0,9	-	(+) hellgrün
0,3	0,7	(+) hellbraun	(+) hellgrün
0,5	0,5	(++) braun	(++) grün bis violett

Danach sind noch 30 mg/100 ml an Phenol mit Phenistix-Stäbchen und 10 mg/100 ml Phenol mit Ferrichlorid nachweisbar.

12. Pyrogallol:

Es wurden 100 mg Pyrogallol zu 100 ml Urin zugesetzt (Pyrogallol hat sich sehr gut aufgelöst, ohne Erwärmung) und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

Pyrogallol- haltiger Urin ml	Leer urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit FeCl_3 6 H_2O 10 %ig
0,005	1,0	--	negativ
0,01	1,0	--	negativ
0,03	1,0	--	negativ
0,05	1,0	(+) hellbraun	negativ
0,1	0,9	(++) braun	(+) schwach braun- violett
0,3	0,7	(+++ stark braun	(+++ stark braun- violett
0,5	0,5	(++++ stark braun	(+++ stark braun- violett

Danach sind noch 5 mg/100 ml an Pyrogallol mit Phenistix-Stäbchen und 10 mg/100 ml an Pyrogallol mit Ferrichlorid nachweisbar.

13. o-Nitrophenol:

Es wurden 100 mg o-Nitrophenol zu 100 ml Urin zugesetzt und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

o-Nitrophenol- haltiger Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	--	--
0,05	1,0	--	--
0,1	0,9	--	--
0,3	0,7	(±) schwach braun	(±) schwach rot- braun
0,5	0,5	(+) braun	(+) schwach rot- braun

Danach sind noch 30 mg/100 ml an o-Nitrophenol mit Phenistix-Stäbchen und Ferrichlorid nachweisbar.

14. p-Nitrophenol:

Es wurden 100 mg p-Nitrophenol zu 100 ml Urin zugesetzt (nur bei der Konzentration kommt es bei Zugabe von 5 Tropfen $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10%ig zu ganz schwacher hellvioletter Färbung) und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

p-Nitrophenol- haltiger Urin ml	Leer- urin ml	Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	--	--
0,01	1,0	--	--
0,03	1,0	--	--
0,05	1,0	--	--
0,1	0,9	--	--
0,3	0,7	(±) schwach braun	(+) braun
0,5	0,5	(±) schwach rotbraun	(+) schwach rot- braun
1,0			(+) hell violett

Danach sind noch 30 mg/100 ml an p-Nitrophenol mit Phenistix-Stäbchen und Ferrichlorid nachweisbar.

15. N-Acetyl-p-amino-phenol (NAPAP):

Es wurden 100 mg NAPAP zu 100 ml Urin zugesetzt (löslich) und folgende Untersuchungen durchgeführt:

Untersuchungslösung

NAPAP-haltiger Urin ml	Leerurין ml		Reaktion mit Phenistix	Reaktion mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 10 %ig
0,005	1,0	(+)	hell violett-braun	(+) hell grün-violett
0,01	1,0	(+)	" "	(+) " "
0,03	1,0	(+)	" "	(+) " "
0,05	1,0	(+)	" "	(+) " "
0,1	0,9	(++)	braun	(+) " "
0,3	0,7	(++)	braun	(+) " "
0,5	0,5	(+++)	stark braun	(++) violett

Danach sind noch 0,5 mg/100 ml an N-Acetyl-p-amino-phenol mit Phenistix-Stabchen und Ferrichlorid nachweisbar.

V. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Die Ferrichlorid-Reaktion wurde schon früher erforscht und als gutes Testverfahren verwendet um An- oder Abwesenheit ganzer Gruppen von Stoffen durch Farbreaktionen zu bestimmen (GADAMER 1909).

Dieser Test erlangte 1939 größere Bedeutung als FÖLLING die Ferrichlorid-Reaktion zur Untersuchung auf Phenylbrenztraubensäure, besonders bei Phenylketonurie, verwendete. Später wurden Phenistix-Stäbchen zur Schnellbestimmung von Phenylbrenztraubensäure im Harn entwickelt. Auch bei diesem Test zeigte sich, daß dadurch viele Substanzen, Medikamente und Metaboliten nachgewiesen werden können (KUTTER 1969).

Die mit dem Phenistix-Stäbchen und dem FeCl_3 -Reagenz erhaltenen Farbreaktionen sind in Tab. 4 bzw. 5 zusammengestellt.

Tabelle 4: Nachweisgrenzen und Farbnuanen beim
Ferrichlorid-Test

Substanzen	Nachweis- grenzen in mg%	Farbnuanen
1. Salicylsäure	0,5	leicht violett (rotviolett)
2. Acetylsalicylsäure	30	hell-grün
3. Salicylamid	10	hell-violett
4. Salipyrin	5	sehr schwach, rot bis violett
5. Chlorpromazin	10	sehr hell, rot-violett
6. Amidopyrin	10	schwach violett
7. P.A.S.	10	schwach violett
8. I.N.H.	0,5	hell-grün, gelb
9. Phenacetin	-	-
10. Resorzin	30	hell-violett
11. Phenol	5	hell-grün (Blaufärbung)
12. Pyrogallol	10	hell-violett
13. o-Nitrophenol	30	schwach rotbraun
14. p-Nitrophenol	30	rot-braun
15. N.A.P.A.P.	0,5	hell-grün, violett

Tabelle 5: Nachweisgrenzen und Farbnancen beim
Phenistix-Stäbchen-Test

Substanzen	Nachweis- grenzen in mg%	Farbnancen
1. Salicylsäure	0,5	schwach braun (violett braun)
2. Acetylsalicylsäure	30	hell-violett
3. Salicylamid	0,5	hell-grün, braun
4. Salipyrin	3	braun-rot
5. Chlorpromazin	3	schwach grau- grün
6. Amidopyrin	5	schwach violett
7. P.A.S.	3	hellviolett
8. I.N.H.	0,5	hell-grün, braun
9. Phenacetin	-	-
10. Resorzin	-	-
11. Phenol	30	hell-braun
12. Pyrogallol	5	hell-braun
13. o-Nitrophenol	30	schwach-braun
14. p-Nitrophenol	50	braun
15. N.A.P.A.P.	0,5	violett

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß Ferrichlorid-Lösung und Phenistix tatsächlich gut feststellbare Farbreaktionen mit den folgenden Substanzen und Medikamenten ergaben: Salizylsäure, Acetylsalizylsäure, Salizylamid, Salipyrin, Chlorpromazin, Amidopyrin, PAS, INH, Phenol, Pyrogallol, p- und o-Nitrophenol, und NAPAP. Phenacetin gibt bis zu einer Konzentration von 50 mg% weder mit Ferrichlorid-Lösung noch mit Phenistix eine Farbreaktion. Resorzin zeigte bis zu einer Konzentration von 50 mg% mit Phenistix keine Farbreaktion. Bei manchen Substanzen, die mit Ferrichlorid-Lösung reagieren, zeigen sich andere Farbreaktionen als die, die auf der Tabelle 1 aufgeführt sind. Die Reaktion der Acetylsalicylsäure mit Ferrichlorid zeigt hellgrüne (Tabelle 4), nach Tabelle 1 violette Färbung. Amidopyrin ergibt mit Ferrichlorid-Lösung eine andere Farbe und zwar hellviolett, während in Tabelle 1 hellrot angegeben ist. Bei Nitrophenol und Ferrichlorid ergibt sich eine rotbraune Färbung; laut Tabelle 1 erzeugt die Reaktion dunkelgrüne Farbe.

Es ist möglich, daß die Bestandteile der Urine die zur Erstellung von Tabelle 1 und 2 bzw. meiner Tabelle 4 und 5 dienten, verschieden waren, so daß in

wenigen Fällen unterschiedliche Farbreaktionen resultierten.

Für Phenistix gibt KUTTER (1969) mit Salizylaten und PAS violettbraune Farbe an, während bei meinen Untersuchungen Salizylsäure rotbraune und Salizylamid grünbraune Färbung mit Phenistix zeigten.

Chlorpromazin gibt nach KUTTER (1969) mit Phenistix violette, nach meiner Bestimmung graugrüne Farbe an.

Somit stelle ich fest, daß sowohl Ferrichlorid-Lösung als auch Phenistix-Stäbchen gute und exakte Ergebnisse bei den Untersuchungen geben. Phenistix-Stäbchen sind in einzelnen Fällen empfindlicher, und insbesondere viel einfacher zu handhaben.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARTIS, D.R. und Mitarb.
A Simplified Test for the Detection of PAS and
ASA-Metabolites in urine.
Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 435 (1961)
2. BONNICHSEN, R., P. GERTINGER, A.C. MEAHLY
Toxicological Data on Phenothiazine Drugs.
Z. Rechtsmed. 67, 158 (1970)
3. BRUGSCH, H., O. KLIMMER
Vergiftungen im Kindesalter.
2. Auflage
Ferdinand-Enke Verlag, Stuttgart 1966
4. FÖLLING, A.
Über Ausscheidungen von Phenylbrenztraubensäure
in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbin-
dung mit Imbezilität.
Z. Physiol. Chem. 227, 169 (1939)
5. GADAMER, J.
Lehrbuch der chemischen Toxikologie.
Vandenhoeck & Ruprecht Verlag, Göttingen 1909
6. HYANEK, S.
Zur Methodik des Ferrichloridtestes (Fölling-
Reaktion) in seiner Auswertung.
Z. med. Labortechnik 9, 365 (1968)

7. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
4. Auflage
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1972
8. KUTTER, D.
Schnelltests.
3. Auflage
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1969
9. LUDEWIG, R., K. LOHS
Akute Vergiftungen.
3. Auflage
Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart 1971
10. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
5. Auflage
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1972
11. MORGAN, A.G., A. POLAK
Azetazolamid and Sodiumbicarbonat in Treatment
of Salicylate Poisoning in Adults.
Brit. med. J. 1, 16 (1968)
12. SAVEGE, T.M., J.D. WARD
Treatment of Severe Salicylate Poisoning
by Forced Alkaline Diuresis.
Brit. med. J. 1, 35 (1969)

13. SCHAUB, F., A. BÜHLMANN, R. MAIER
Nebenerscheinungen und Folgen des chroni-
schen Phenazetinabusus.
Schweiz. med. Wschr. 83, 626 (1953)
14. WALTER, A., L. HEILMEYER
Antibiotika-Fibel.
3. Auflage
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1969
15. WIRTH, W., G. HECHT, CH. GLOXHUBER
Toxikologie-Fibel.
2. Auflage
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1971

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die freundliche Unterstützung durch Überlassung eines Arbeitsplatzes, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt bedanken für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Ratschläge und ihr stets freundliches Entgegenkommen.

Frau Bocklage danke ich für ihre tätige Bereitschaft und ihre unermüdliche Mithilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 1.7.1944 wurde ich in Basrah-Irak als Sohn von Eshake Polis und seiner Ehefrau Meriam geb. Hanna geboren.

Von 1951 bis 1957 besuchte ich die St. Thomas Volksschule, danach für 3 Jahre die Nidal-Mittelschule. Anschließend ging ich in die Basrah-Oberschule und am 26.11.1962 absolvierte ich mein Abitur.

Am 2.7.1963 fuhr ich in die Bundesrepublik Deutschland. In Brilon-Stadt erlernte ich im Goethe-Institut die deutsche Sprache.

Vom 1.11.1963 bis 8.10.1964 absolvierte ich das Studium im Studien-Kolleg an der Universität Erlangen-Nürnberg. Am 1.11. 1964 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mein Medizin-Studium.

Am 1.8.1972 bestand ich das Staatsexamen.

Vom 1.9.1972 bis 31.10.1972 arbeitete ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Neustadt a.d.Aisch. Vom 1.11.1972 bis zum 31.5.1973 im Krankenhaus Offenheim und seit dem 1.6.1973 arbeite ich als Medizinalassistent im Marienhospital in Papenburg-Ems.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990